



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

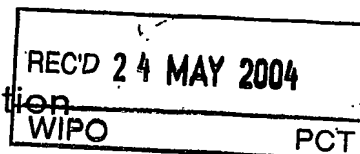
Office européen
des brevets

08.03.2004

REC'D PCT/PTO 18 APR 2005
PCT/EP200 4 / 0 5 0 2 7 2 #2

Bescheinigung Certificate

Attestation



Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03005245.0

BEST AVAILABLE COPY

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr.:
Application no.: 03005245.0
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 10.03.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

ALTANA Pharma AG
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz
ALLEMAGNE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Neues Verfahren zur Herstellung von Roflumilast

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

C07D213/00

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT SE SI SK TR LI

Neues Verfahren zur Herstellung von Roflumilast

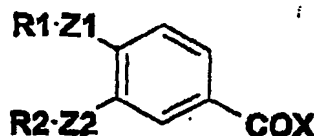
Technisches Gebiet

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues, verbessertes Verfahren zur Herstellung von N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxy-benzamid (INN: Roflumilast).

Stand der Technik

In der internationalen Patentanmeldung WO95/01338 wird die Herstellung von Dialkoxy-substituierten Benzamiden, unter anderem auch von Roflumilast, sowie deren Verwendung als PDE4 Inhibitoren beschrieben. Auch in den internationalen Anmeldungen WO94/02465 und WO93/25517 wird die Herstellung von Dialkoxy-substituierten Benzamiden beschrieben. In Organic Process Research & Development 2, 157-168 (1998) werden verbesserte Verfahren zur Herstellung von 3-(Cyclopentyloxy)-N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)-4-methoxybenzamid (INN: Piclamilast) offenbart.

In den internationalen Anmeldungen WO94/02465 und WO93/25517 werden die Dialkoxy-substituierten Benzamide durch Umsetzung von aktivierten Benzoessäurederivaten der allgemeinen Formel



mit Aminen der allgemeinen Formel R_3NH_2 erhalten. Als aktivierte Benzoessäurederivate werden Säurehalogenide, insbesondere Säurechloride oder auch Säureanhydride genannt. Die Umsetzung kann in Gegenwart einer Base, z. B. einer organischen Base, wie etwa Triethylamin, in Gegenwart einer zyklischen Base wie etwa N-Methylmorpholin oder Pyridin oder auch in Gegenwart eines Alkalimetallhydrids, wie z. B. Natriumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Dichlormethan erfolgen.

3-(Cyclopentyloxy)-N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)-4-methoxybenzamid (INN: Piclamilast) wird in der WO93/25517 durch Umsetzung von mit N-Methylmorpholin deprotonierter 3-Cyclopentyl-4-methoxybenzoessäure mit 4-Amino-3,5-dichlorpyridin in Tetrahydrofuran erhalten. In der WO94/02465 wird 3-(Cyclopentyloxy)-N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)-4-methoxybenzamid (INN: Piclamilast) dadurch hergestellt, dass 4-Amino-3,5-dichlorpyridin und 3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzoessäurechlorid miteinander vermischt und anschließend geschmolzen werden.

Bei dem in der WO95/01338 beschriebenen Herstellungsverfahren für Roflumilast wird einer Suspension aus 0,03 mol 4-Amino-3,5-dichlorpyridin und 0,066 mol NaH (in Mineralöl) in Tetrahydrofuran eine Lösung von 0,0275 mol 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäurechlorid in Tetrahydrofuran bei 15-20 °C zugetropft.

Bei dem in Organic Process Research & Development 2, 157-168 (1998) beschriebenen verbesserten Verfahren zur Herstellung von 3-(Cyclopentylloxy)-N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)-4-methoxybenzamid (INN: Piclamilast) werden zunächst 0,22 mol 4-Amino-3,5-dichlorpyridin bei 90°C mit 0,218 mol KOtBu versetzt, dann wird eine Lösung von 0,2 mol 3-Cyclopentylloxy-4-methoxybenzoesäurechlorid zugegeben. Es wird einige Zeit unter Rückfluss gekocht, wieder auf 90°C abgekühlt und dann werden erneut 0,218 mol KOtBu zugegeben. Anschließend wird nochmals unter Rückfluss gekocht, bevor das Reaktionsgemisch nach dem Fachmann bekannten Methoden aufgearbeitet wird.

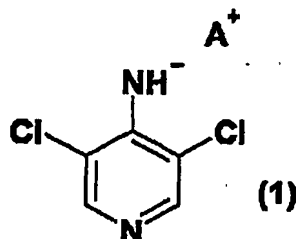
Keines der in den Internationalen Anmeldungen WO93/25517 und WO94/02465 beschriebenen Verfahren für die Herstellung von Piclamilast, noch das in der WO95/01338 beschriebene Verfahren für die Herstellung von Roflumilast erscheinen für die technische Herstellung von Roflumilast hoher Reinheit geeignet.

Das in Organic Process Research & Development 2, 157-168 (1998) beschriebene verbesserte Verfahren zur Herstellung von 3-(Cyclopentylloxy)-N-(3,5-dichlorpyrid-4-yl)-4-methoxybenzamid (INN: Piclamilast) ist zwar bereits auf die Machbarkeit im technischen Maßstab optimiert worden, führt aber bei der analogen Anwendung auf Roflumilast zur Entstehung von mehr als 3 Gew% des Nebenprodukts N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-cyclopropylmethoxy-4-hydroxy-benzamid, das sich auch durch mehrmaliges Umkristallisieren nicht abreichern lässt.

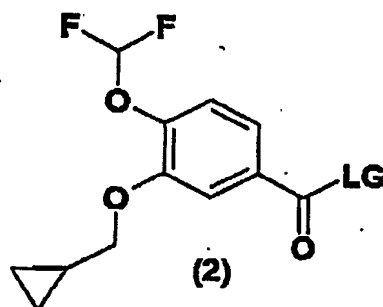
Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich die Entstehung von Nebenprodukten, insbesondere des oben genannten Nebenprodukts weitestgehend vermeiden lässt, wenn ein aktiviertes Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure mit einem Überschuss des Anions von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin umgesetzt wird.

Ein erster Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Roflumilast durch Umsetzung des Anions von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (1)



mit einem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (2),



dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis des eingesetzten Anions von 4-Amino-3,5-dichloraminopyridin zu dem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure mindestens 1,5 und höchstens 3, bevorzugt mindestens 1,8 und höchstens 2,7, besonders bevorzugt mindestens 2 und höchstens 2,5 und ganz besonders bevorzugt 2,2 beträgt.

A⁺ steht in der Formel 1 für ein Kation; A⁺ ist beispielsweise ein Alkalimetall-Kation, bevorzugt ist es das Kalium-Kation. LG steht in der Formel 2 für eine geeignete Abgangsgruppe, bevorzugt ein Chloratom, ein Bromatom oder ein Rest der Formel OC(O)-1-4C-alkyl. LG steht besonders bevorzugt für ein Chloratom.

1-4C-Alkyl steht in der Formel OC(O)-1-4C-alkyl für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, Iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

Die Umsetzung des Anions von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (1) mit einem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (2) kann in allen gängigen inerten Lösungsmitteln, wie zum Beispiel, Dichlormethan, Toluol, Xylol, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon durchgeführt werden. Bevorzugt ist die Verwendung von Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon. Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von Dimethylformamid.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eines der oben beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Roflumilast, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung des Anions von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (1) mit einem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (2) in einem Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe Dichlormethan, Toluol, Xylol, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon, bevorzugt in Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon und ganz bevorzugt in Dimethylformamid durchgeführt wird.

Die Reaktionstemperaturen bei der Umsetzung liegen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 15 und 40°C, ganz besonders bevorzugt zwischen 20 und 30°C durchgeführt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eines der oben beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Roflumilast, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung des Anions von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (1) mit einem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (2) bei einer Temperatur zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten inerten Lösungsmittels, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 15 und 40°C und besonders bevorzugt bei einer Temperatur zwischen 20 und 30°C durchgeführt wird.

Bei der Umsetzung des Anions von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (1) mit einem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (2) kann entweder das Anion von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (1) oder das aktivierte Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (2) vorgelegt und der jeweils andere Reaktionspartner zugegeben werden. Bevorzugt ist jedoch das Verfahren, in dem das Anion von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (1) vorgelegt wird und das aktivierte Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure als zweiter Reaktionspartner zugegeben wird.

Aktivierte Derivate der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (2) können zum Beispiel die entsprechenden Säurehalogenide, insbesondere das Säurechlorid oder auch ein Säureanhydrid sein [LG entspricht dann Cl, Br oder OC(O)R]. Bevorzugt sind in diesem Zusammenhang die Säurehalogenide, ganz besonders bevorzugt ist das Säurechlorid.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher das oben beschriebene Verfahren zur Herstellung von Roflumilast, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure um ein 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäurehalogenid, insbesondere um das 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäurechlorid handelt.

Für die Herstellung des Anions des 4-Amino-3,5-dichlorpyridins eignen sich insbesondere starke Basen ausgewählt aus der Gruppe KOTBu, NaOTBu und LiOTBu. Bevorzugt ist die Verwendung von KOTBu.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eines der oben beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Roflumilast, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung des Anions des 4-Amino-3,5-dichlorpyridins eine Base ausgewählt aus der Gruppe KOTBu, NaOTBu oder LiOTBu verwendet wird. Bevorzugt wird KOTBu verwendet.

Das molare Verhältnis von eingesetzter Base zu 4-Amino-3,5-dichlorpyridin liegt hierbei vorteilhafterweise im Bereich von 0,8 bis 1,1 und bevorzugt im Bereich von 0,9 bis 1,0.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eines der oben beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Roflumilast, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis von eingesetzter Base zu 4-Amino-3,5-dichlorpyridin bei der Anionbildung zwischen 0,8 und 1,1, bevorzugt zwischen 0,9 und 1,0 liegt.

Die Herstellung des aktivierten Derivats der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden.

Das entsprechende Säurechlorid wird beispielsweise bevorzugt durch Umsetzung von 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure mit Thionylchlorid in Gegenwart von katalytischen Mengen von Dimethylformamid in einem inerten Lösungsmittel hergestellt. Als inertes Lösungsmittel eignet sich beispielsweise Toluol oder Xylol; typischerweise wird die Chlorierungsreaktion bei 70 bis 90°C durchgeführt.

Das nach den oben beschriebenen Verfahren hergestellte Roflumilast zeichnet sich durch einen Reinheitsgrad von ≥ 99 Gew% aus. Durch Kristallisation aus Isopropanol/Wasser (Verhältnis: 85: 15 -> 100:0 Vol%, bevorzugt 90:10 -> 95:5 Vol%) kann der Reinheitsgrad weiter auf $\geq 99,8$ Gew% gesteigert werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eines der oben beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Roflumilast, dadurch gekennzeichnet, dass das erhaltene Verfahrensprodukt in einem Gemisch aus Isopropanol und Wasser (Verhältnis: 85: 15 -> 100:0 Vol%, bevorzugt 90:10 -> 95:5 Vol%) umkristallisiert wird.

Als weitere Gegenstände der Erfindung sind zu nennen:

Roflumilast, hergestellt nach einem der zuvor beschriebenen Verfahren, dadurch gekennzeichnet, dass sein Reinheitsgrad ≥ 99 Gew%, bevorzugt $\geq 99,8$ Gew% ist.

Roflumilast, hergestellt nach einem der zuvor beschriebenen Verfahren, dadurch gekennzeichnet, dass es weniger als 0,1 Gew%, bevorzugt 0,05 Gew% des Nebenprodukts N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-cyclopropylmethoxy-4-hydroxy-benzamid enthält.

Verwendung des nach einem der zuvor beschriebenen Verfahren hergestellten Roflumilast zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von akuten oder chronischen Atemwegserkrankungen (beispielsweise Asthma, Bronchitis, Emphysema und COPD), Dermatosen oder Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (beispielsweise rheumatoide Arthritis, rheumatoide Spondylitis und Osteoarthritis).

Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich des Menschen, die an akuten oder chronischen Atemwegserkrankungen, Dermatosen oder Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis erkrankt sind, dadurch gekennzeichnet, dass dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame Menge des nach einem der zuvor beschriebenen Verfahren hergestellten Roflumilast zusammen mit den üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen verabreicht wird.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der weiteren Illustration der Erfindung ohne sie einzuschränken.

Synthese von Roflumilast - Kupplungsschritt

In einem Reaktionsgefäß wird die Kaliumsalz-Suspension des Anions von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin in DMF (2-2,5 Äquivalente) vorgelegt. Zu dieser Suspension wird langsam unter starkem Rühren bei einer Temperatur von 15 bis 40°C, bevorzugt 20 bis 30°C eine Lösung von 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäurechlorid (1 Äquivalent) in DMF zugegeben. Nach vollständiger Umsetzung wird unter Rühren bei 15-25°C langsam Wasser zugegeben und es wird mit Salzsäure der pH-Wert auf 2-3 eingestellt.

Der Feststoff wird zentrifugiert oder gefiltert, mit Wasser gewaschen, nochmals in einer Natriumhydroxid-Lösung (pH= 9-10) suspendiert, erneut zentrifugiert oder filtriert und mit Wasser nachgewaschen. Dieses feuchte Rohmaterial wird gewünschtenfalls einer Rekristallisation aus einem Isopropanol/Wasser Gemisch (Verhältnis: 85:15 -> 100:0, bevorzugt 95:5 Vol%) unterzogen. Das erhaltene Produkt wird zentrifugiert oder gefiltert und im Vakuum bei einer Temperatur bis maximal 60°C getrocknet.

Synthese von 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxy-benzoesäurechlorid

Ein Reaktionsgefäß wird mit Toluol, einer katalytischen Menge DMF (1 – 5 Gew% der eingesetzten Menge an Thionylchlorid) und 1 Äquivalent 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxy-benzoesäure beschickt. Unter Rühren werden langsam 1 bis 4 Äquivalente Thionylchlorid bei 70 bis 90°C zugegeben.

Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch unter Vakuum bei 45 bis 60°C eingeengt und das Lösungsmittel Toluol wird gegen DMF ausgetauscht; die erhaltene 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxy-benzoesäurechlorid-Lösung wird ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Kupplungsschritt verwendet.

Synthese des Kaliumsalzes von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin

Ein Reaktionsgefäß wird mit DMF und 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (1 Äquivalent) beschickt. Unter starkem Rühren wird Kalium-tert-butylat (0,8-1,1, bevorzugt 0,9-1,0 Äquivalente) bei einer Temperatur zwischen 15 und 30°C portionsweise zugegeben. Man erhält eine Suspension des Kaliumsalzes des Anions von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin, das ohne weitere Reinigung für im nachfolgenden Kupplungsschritt eingesetzt wird.

Verfahren A: Standardverfahren wie oben beschrieben; Synthese des Kaliumsalzes von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin unter Verwendung von 1 Äquivalent 4-Amino-3,5-dichlorpyridin und 1 Äquivalent Kalium-tert-butylat.

Verfahren B: In Abweichung zum Verfahren A wird das Kaliumsalz des 4-Amino-3,5-dichlorpyridins unter Verwendung von 1 Äquivalent 4-Amino-3,5-dichlorpyridin und 0,91 Äquivalenten Kalium-tert-butylat hergestellt.

Verfahren C: In Abweichung zum Standardverfahren wird beim Kupplungsschritt und bei der Herstellung des Kaliumsalzes von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin anstatt DMF N-Methylpyrrolidon als Lösungsmittel verwendet.

Verfahren D: In Abweichung zum Standardverfahren werden beim Kupplungsschritt anstatt 2-2,5 Äquivalente des Kaliumsalzes von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin nur 1,8 Äquivalente eingesetzt.

Verfahren E: In Abweichung zum Standardverfahren werden beim Kupplungsschritt anstatt 2-2,5 Äquivalente des Kaliumsalzes von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin 2,7 Äquivalente eingesetzt.

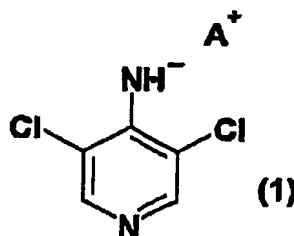
Verfahren F: In Abweichung zum Standardverfahren wird das Kaliumsalz des 4-Amino-3,5-dichlorpyridins unter Verwendung von 1 Äquivalent 4-Amino-3,5-dichlorpyridin und 1,83 Äquivalenten Kalium-tert-butylat hergestellt.

Verfahren G: Das in Organic Process Research & Development 2, 157-168 (1998) beschriebene verbesserte Verfahren zur Herstellung von Piclamilast (Kupplungsschritt) wird analog auf die Herstellung von Roflumilast angewandt.

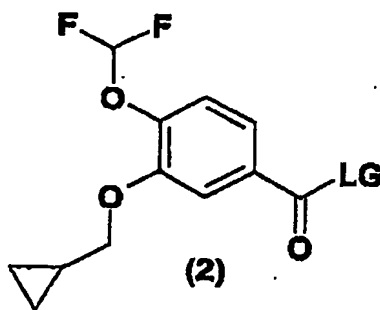
Verfahren	Reinheit nach Umkristallisation aus Isopropanol/Wasser (Angaben in Gew%)	Anteil Nebenprodukt N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-cyclopropylmethoxy-4-hydroxybenzamid (Angaben in Gew%)
A	≥ 99,8	< 0,05
B	≥ 99,8	< 0,05
C	≥ 99,8	< 0,05
D	≥ 99,8	< 0,05
E	≥ 99,8	< 0,05
F	96,2	0,8
G	95,4	3,47

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Roflumilast durch Umsetzung des Anions von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (1)



worin A^+ ein Kation, bevorzugt ein Alkalimetall-Kation und besonders bevorzugt ein Kalium-Kation darstellt, mit einem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (2).



worin LG eine geeignete Abgangsgruppe, bevorzugt ein Chloratom, ein Bromatom oder ein Rest der Formel $OC(O)-1-4C\text{-Alkyl}$, und besonders bevorzugt ein Chloratom, darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis des eingesetzten Anions von 4-Amino-3,5-dichloraminopyridin zu dem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure mindestens 1,5 und höchstens 3 beträgt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis des eingesetzten Anions von 4-Amino-3,5-dichloraminopyridin zu dem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure mindestens 1,8 und höchstens 2,7 beträgt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis des eingesetzten Anions von 4-Amino-3,5-dichloraminopyridin zu dem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure mindestens 2 und höchstens 2,5 beträgt.

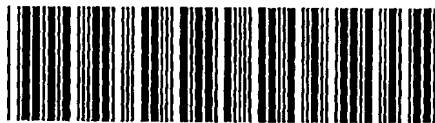
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis des eingesetzten Anions von 4-Amino-3,5-dichloraminopyridin zu dem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure 2,2 beträgt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung des Anions von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (1) mit einem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (2) in einem Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe Dichlormethan, Toluol, Xylol, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon durchgeführt wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung des Anions von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (1) mit einem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (2) in Dimethylformamid durchgeführt wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6 dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung des Anions von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (1) mit einem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (2) bei einer Temperatur zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten inerten Lösungsmittels durchgeführt wird.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung des Anions von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin (1) mit einem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure (2) bei einer Temperatur zwischen 20 und 30°C durchgeführt wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem aktivierten Derivat der 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäure um das 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxybenzoesäurechlorid handelt.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung des Anions des 4-Amino-3,5-dichlorpyridins eine starke Base ausgewählt aus der Gruppe K⁺OtBu, Na⁺OtBu und Li⁺OtBu verwendet wird.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung des Anions von 4-Amino-3,5-dichlorpyridin K⁺OtBu verwendet wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das erhaltene Verfahrensprodukt in einem Gemisch aus Isopropanol und Wasser (Verhältnis: 85: 15 -> 100:0 Vol%, bevorzugt 90:10 -> 95:5 Vol%) umkristallisiert wird.
13. Roflumilast, hergestellt nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12.

14. Roflumilast, hergestellt nach einem der Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Reinheit ≥ 99 Gew%, bevorzugt $\geq 99,8$ Gew% ist.
15. Roflumilast, hergestellt nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass es weniger als 0,1 Gew%, bevorzugt weniger als 0,05 Gew% von dem Nebenprodukt N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-cyclopropylmethoxy-4-hydroxy-benzamid enthält.
16. Verwendung des nach Anspruch 13, 14 oder 15 hergestellten Roflumilasts zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von akuten oder chronischen Atemwegserkrankungen, Dermatosen oder Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis.
17. Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich des Menschen, die an akuten oder chronischen Atemwegserkrankungen, Dermatosen oder Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis erkrankt sind, dadurch gekennzeichnet, dass dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame Menge des nach Anspruch 13, 14 oder 15 hergestellten Roflumilasts zusammen mit den üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen verabreicht wird.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Verfahren zur Herstellung von hochreinem Roflumilast.

EP 04/050272



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.